

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

POUR LE

N°
255

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

A. ANDRIEUX

Né le 24 Septembre 1888

à Saint-Germain-Lembron (Puy-de-Dôme)

Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

DE

NOVARSÉNOBENZOL

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

NEMOURS

IMP. NEMOURIENNE, HENRI BOULOY

1921

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
INJECTIONS SOUS-CUTANÉES
DE
NOVARSÉNOBENZOL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547121_0041

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

POUR LE

N°
255

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

A. ANDRIEUX

Né le 24 Septembre 1888

à Saint-Germain-Lembron (Puy-de-Dôme)

Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

DE

NOVARSÉNOBENZOL

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

NEMOURS

IMP. NEMOURIENNE, HENRI BOULOY

—
1921



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : M. ROGER

Assesseur : M. POUCHET

Professeurs : MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale.	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
Clinique chirurgicale.	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements.	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino laryngologie.	SEBILEAU

Agrévés en exercice

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LELORIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLEMINOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ (A.)
CHAMPY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZIC	
DESMARÈTS	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Boucicaut

*En le remerciant du grand
honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de
cette thèse.*

INTRODUCTION

La généralisation de la médication arsenicale et son application par traitement ambulatoire au cours de la syphilis ont provoqué, depuis quelque temps, des accidents fréquents qui ont attiré à nouveau l'attention des médecins sur leur pathogénie, et leur prophylaxie. Dans le but d'éviter ces réactions parfois fort graves plusieurs moyens ont été préconisés, et notamment le retour à une méthode pratiquée jadis, mais tombée en presque complète désuétude : nous voulons parler des injections sous-cutanées d'arsénobenzol.

Le regain de faveur, dont celles-ci jouissent actuellement, a provoqué dans plusieurs sociétés savantes des discussions fort animées. C'est pourquoi, sur le conseil de notre maître M. le Docteur Thiroloix, à qui nous exprimons ici notre très respectueuse gratitude pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner, nous avons décidé de consacrer à cette question d'actualité notre thèse inaugurale et d'étudier au cours de celle-ci les injections sous-cutanées de novarsénobenzol.

Dans les pages qui suivent nous passerons successivement en revue :

I° L'arsénothérapie sous-cutanée de la syphilis depuis ses débuts jusqu'à aujourd'hui.

II° L'abandon de la méthode hypodermique : son remplacement par la méthode intraveineuse.

III° Les accidents et les perturbations humorales provoquées par les injections intraveineuses d'arsénobenzol.

IV° Le retour à la méthode sous-cutanée. Ses avantages. — Ses inconvénients.

V° Les diverses techniques d'injections sous-cutanées de novarsénobenzol.

VI° Les résultats thérapeutiques obtenus par cette méthode.

I

Les injections sous-cutanées d'arsénobenzol ne sont pas une nouveauté dans la thérapeutique de la syphilis. Si Ehrlich utilise au début pour le Salvarsan la voie intra-musculaire, nombre d'auteurs peu après se rallient à la méthode des injections hypodermiques. Dès 1910 Wechselmann, suivi bientôt par Bayet (de Bruxelles) pratique celles-ci au-dessous de la pointe de l'omoplate, près de la colonne vertébrale. Troisfontaines (de Liège) traite de la même façon une centaine de malades et obtient des résultats thérapeutiques très satisfaisants. Enfin Hüget et Ruete ayant sur trente sujets traité dix d'entre eux par les injections intra-musculaires et les vingt autres par des injections sous-cutanées sont d'avis que le médicament semble se résorber mieux et plus vite dans le second cas que dans le premier.

Malgré ces résultats encourageants, la méthode sous-cutanée ne devait pas tarder à tomber dans un oubli presque complet. Ce n'est qu'à une époque toute récente qu'un revirement s'est opéré en sa faveur et que son étude a été reprise. Léonard en Angleterre ; Trossarello en Italie ; Tissié, Poulard, Sicard, Minet en France ; Eicke et Wechselmann en Allemagne pratiquent couramment des injections sous-cutanées de 914, cependant que d'autres auteurs (Danysz, Emery, Lévy-Bing) étudient plusieurs dérivés arsénobenzolés nouveaux dont certains sont facilement injectables sous la peau.

II

Pour quelles raisons avait-on abandonné la méthode hypodermique ?

C'est que d'abord les injections sous-cutanées de 606 provoquaient des réactions douloureuses et inflammatoires constantes. Les phénomènes douloureux revêtaient parfois une acuité extrême. Quant aux accidents inflammatoires tantôt ils se bornaient à de simples phénomènes locaux disparaissant en quelques jours, tantôt au contraire ils aboutissaient à de la suppuration et à du sphacele. De minutieuses précautions étaient prises pour éviter ces réactions sans malheureusement parvenir à en restreindre le nombre. Quant aux injections intra-musculaires préconisées à la même époque, pour être un peu mieux tolérées, elles n'en étaient pas moins passibles à peu de chose près des mêmes reproches.

Aussi lorsque Ehrlich préconisa les injections intra-veineuses de Salvarsan, comprend-on facilement qu'il rencontra de nombreux adeptes. En outre régnait incontestée la doctrine de la « *Therapia sterilisans magna* ». Le but poursuivi était de faire pénétrer le plus rapidement possible dans le torrent circulatoire la dose la plus élevée possible du médicament. Quelle voie était plus indiquée que l'intra-veineuse pour remplir semblable office ? Si nous ajoutons à cela l'indolence complète de ces injections on ne sera pas surpris de la rapide fortune qu'elles devaient bientôt connaître. Dès 1911 la plupart des auteurs allemands (Schreiber et Hoppe, Neisser, Iversen) les emploient délibérément. En France MM. Milian, Queyrat, Janselme, Widal, Netter les adoptent également.

Depuis lors la doctrine de la stérilisation de la syphilis par une dose massive de médicament a été complètement révisée. Il n'en reste pas moins vrai que les injections intraveineuses ont été jusqu'ici les plus usitées pour l'administration du salvarsan et de tous ses dérivés, en raison de leur indolence, de la rapidité et de l'énergie de leur action curative.

III

Au fur et à mesure que les injections intraveineuses d'arsénobenzol se sont multipliées, on a signalé l'apparition d'un certain nombre d'*accidents* consécutifs à leur emploi. Variables dans leurs manifestations, mais toujours étonnants, ceux-ci apportent en raison de leur fréquence actuelle un sérieux obstacle au traitement arsenical de la syphilis. Leur étude complète ne saurait entrer dans le cadre de ce modeste travail. Notons simplement que dans leur pathogénie interviennent comme pour toute autre médication : la nature du médicament administré, son mode d'absorption et les réactions personnelles du sujet en traitement. Aussi pour rester dans les limites que nous nous sommes tracées, sont-ce les différents incidents imputables à la voie d'introduction intraveineuse, que nous nous bornerons à étudier ici.

Enumérons d'abord rapidement certains *accidents locaux* dus le plus souvent à une faute opératoire : douleurs locales, issue de la solution dans le tissu périveineux, abcès, escharre, thrombose de la veine.

Les *accidents généraux* surviennent pendant ou de

suite après l'injection. Ce sont : la sensation de serrement épigastrique, l'angoisse précordiale, l'état nauséeux, suivi ou non de vomissements, la douleur de la nuque et du cou, le goût éthéré, ou alliacé perçu pendant l'injection, l'œdème de la lèvre et des paupières. Ces symptômes le plus souvent fugaces doivent toutefois éveiller l'attention du praticien car ils constituent parfois les prodromes d'accidents beaucoup plus graves, dont l'ensemble constitue la *crise nitritoïde*.

Celle-ci dénommée de la sorte par Milian en raison de son analogie avec les troubles produits par le nitrite d'amyle est le plus souvent précédée par un goût éthéré, salé ou alliacé qui surprend le malade au cours de l'injection. Elle se révèle par une rougeur parfois intense de la face et de l'œdème des muqueuses bucco-pharyngées. On constate de la dyspnée et parfois des épistaxis, une expectoration sanguinolente ainsi que de la céphalée. Le pouls est petit, rapide. Cette phase congestive, le plus souvent passagère peut parfois se prolonger plusieurs heures en s'atténuant peu à peu. D'autres fois au contraire elle est suivie d'un état lipothymique et même syncopal plus ou moins prononcé avec pâleur intense, dyspnée, palpitations pouvant aboutir au coma et à la *mort* qui survient ordinairement au bout de 12 à 24 heures au milieu de crises épileptiformes.

On voit, par ce rapide exposé, combien doit être réservé le pronostic de la crise nitridoïde. A ce sujet vient d'être poussé un cri d'alarme particulièrement suggestif parce qu'émanant d'un des protagonistes les plus ardents des injections intraveineuses à doses fortes, M. Leredde : « Il n'est pas exact de dire, écrit celui-ci, « que la crise nitritoïde est absolument sans danger et « il est nécessaire de prévenir le praticien d'accidents

« que peut amener l'injection intra-veineuse d'un composé arsénobenzolique, de même que l'injection intra-veineuse d'autres substances. » On trouve une confirmation éclatante de cette manière de voir dans la lecture du rapport de Gastou sur les « Accidents des Arsénobenzols » avec les quelques 500 cas mortels enregistrés déjà avant la guerre et survenus pour la plupart entre les mains de syphiligraphes réputés, ainsi que dans les conversations échangées avec les médecins praticiens au cours desquelles ils font part des alertes graves qu'ils ont observées dans leur cabinet presque aussitôt après l'injection. Il faut lire pour être complètement édifié à ce sujet des observations telles que celle de Courtois-Suffit et Giroux (*Gaz. Hop.* 23 janvier 1919) et celle toute récente de Jallet (*Gaz. Méd. du centre*, 15 Février 1921) concernant une crise nitritoïde particulièrement sévère ayant duré près de cinq heures.

Nous devons remarquer que ces accidents sont à peu près impossibles à prévoir et d'autre part qu'ils ne semblent nullement influencés par la dose de médicament injecté. Notre maître, M. le Docteur Thiroloix, ne nous citait-il pas tout récemment une crise nitritoïde survenue dans son cabinet à la suite d'une injection intraveineuse de 0 gr. 10 de novarsénobenzol chez un adulte vigoureux. Enfin certains échantillons de composés arsenicaux ont présenté ces temps-ci une défecuosité certaine et ont à leur passif ce qu'on a pu appeler les « accidents épidémiques du 914 » contre lesquels devraient nous prémunir un contrôle toxicologique rigoureux.

En présence de la répétition de ces accidents, on a entrepris un certain nombre de recherches expérimentales pour en élucider la pathogénie.

Certains phénomènes, observés couramment chez l'homme à la suite d'injections novarsenicales intraveineuses doivent d'abord être mentionnés. Ce sont : une *hypotension* notable dont les phases successives semblent en rapport avec les divers symptômes de la crise nitritoïde ; une *hypoglobulie* transitoire avec modifications leucocytaires et urobilinurie ; enfin un *retard de la coagulabilité* du sang étudié récemment par Flandin et Tzanck.

En outre, on a constaté que la mise en contact d'arsénobenzènes et de sérum sanguin provoque une *floculation* constante. Celle-ci déjà vérifiée *in vivo* par Fleig, et remise en lumière par Mélémet pour le novarsénobenzol varie d'intensité d'un sujet à l'autre. L'explication qu'on en a donné diffère suivant les auteurs (composé arséno-calcique de Danysz ; complexe protéïnovarsénobenzolique de Pomaret) mais son importance n'en reste pas moins primordiale. En effet les travaux récents de Lumière et Couturier ont montré que l'injection intravasculaire d'un précipité insoluble inerte permet de provoquer non seulement des symptômes identiques à ceux du choc anaphylactique, mais aussi des lésions et des troubles semblables à ceux de l'anaphylaxie chronique. Dès lors la crise nitritoïde rentre dans la grande classe des *chocs colloïdoclasiques* auxquels l'apparentait déjà la similitude de son tableau clinique et de ses lésions anatomo-pathologiques.

Les données expérimentales précédentes ont incité nombre d'auteurs à rechercher les moyens d'empêcher la flocculation, cause intime, de la crise nitritoïde : Lumière, Kopazewski et Ravaut ont fait usage dans ce but d'hyposulfite de soude ; Sicard et Paraf préconisent l'injection préalable de carbonate de soude. Ces tenta-

tives fort ingénieuses ne sont malheureusement pas encore au point et sont d'autre part d'une application difficile dans le cabinet du praticien,

IV

Aussi a-t-on songé depuis quelque temps déjà à reprendre la voie *sous-cutanée* abandonnée depuis longtemps. En raison des critiques qu'elle a soulevées nous allons en étudier successivement et les avantages et les inconvénients. Notons au préalable que nous aurons en vue les injections sous-cutanées de novarsénobenzol à doses faibles et prolongées, formule qui se justifiera par la suite. Ceci posé, quels sont les avantages des injections sous-cutanées de novarsénobenzol?

La simplicité et la *facilité d'exécution* de celles-ci constituent un premier facteur qui ne saurait être négligé. Si en effet dans bien des cas l'injection intraveineuse est extrêmement facile, il n'est pas niable qu'elle ne soit parfois hérissée de difficultés, notamment chez les femmes, les sujets obèses, les enfants. Il n'est pas d'ailleurs sans intérêt de remarquer que ces injections pratiquées si couramment dans les milieux hospitaliers par la génération médicale actuelle, le sont beaucoup moins par le praticien dans la clientèle de ville. Bien souvent l'entraînement lui manque pour les exécuter de façon impeccable. Il sait qu'il s'expose au cours d'une recherche laborieuse à transfixer la veine, à laisser sourdre en dehors de celle-ci quelques gouttes de la solution qui, dans la région du pli du coude, provoquent des réactions douloureuses et inflamma-

toires fort gênantes pour le malade. L'idéal serait de faire une injection novarsénicale aussi facilement qu'une piqûre de morphine ou de cacodylate de soude. On peut y parvenir en observant un certain nombre de règles que nous énumérerons ultérieurement.

Les modalités différentes de *fixation* et d'*élimination* des arsenicaux administrés par la voie intraveineuse ou par la voie sous-cutanée apportent un second argument en faveur de cette dernière. En effet le contact entre le tréponème et le médicament actif s'il débute rapidement après l'injection intraveineuse n'a qu'une durée fort courte. Les chiffres donnés par les différents auteurs à ce sujet varient sans doute dans d'assez fortes proportions, mais il n'en est pas moins vrai que pratiquement dans les 24 à 48 heures qui suivent ces injections les 2/3 de l'arsénobenzol ont quitté l'organisme. Quant aux arsenicaux administrés par voie sous-cutanée, ils mettraient pour s'éliminer de 10 à 18 jours (Karl Greven). Au surplus, la conclusion des travaux récents entrepris sur cette question par Kohn-Abrest est particulièrement instructive.

« 1° L'élimination des novarsénabenzols donnés en
« injections intraveineuses paraît très rapide et autant
« que celle des autres arsénobenzols. Elle est ralentie
« (de 1/2) lorsqu'il s'agit d'injections sous-cutanées.

« 2° Les organes où l'on a retrouvé l'arsenic dans les
« cas susvisés sont par ordre de teneur croissant :
« poumons, intestin, rate, rein, foie.

« Quant au cerveau, en cas de traitement intravei-
« neux et quelle qu'en soit la durée et l'intensité, ce vis-
« cère ne contient pas de trace notable d'arsenic ou tout
« au plus des doses relativement très faibles (0,0002).

« Mais il en contient plus fréquemment et à dose plus élevée (0 gr. 0002 à 0 gr. 00075) après traitement sous-cutané.

« En résumé, au point de vue clinique, nos recherches encouragent en matière novarsenicale à pratiquer des traitements répétés et prolongés de préférence par injections sous-cutanées. »

Nous n'ajouterons qu'un mot. C'est que la fugacité de l'action thérapeutique des médicaments administrés par voie intraveineuse est bien connue de tous et que dès l'apparition des injections intraveineuses de Salvarsan on avait jugé utile de leur adjoindre des injections intra-musculaires pour obtenir une action plus prolongée (Professeur Trempel).

L'avantage primordial de la méthode sous-cutanée, avantage corroboré à la fois par les constatations cliniques et les recherches expérimentales est *d'éviter* la catégorie des *accidents* dus à l'introduction directe des arsénobenzols dans le sang. A ce sujet, Danysz note que des doses d'arsénicaux mortelles par la voie intraveineuse ne le sont point par voie sous-cutanée. Dans ce dernier cas, le temps de la formation du précipité insoluble arséno-calcique est notablement prolongé et la grosseur des granules de celui-ci diminuée d'autant.

Tous les auteurs qui ont une certaine expérience de la méthode sous-cutanée sont unanimes à reconnaître qu'ils n'ont jamais observé avec ce procédé aucune de ces alertes si fréquentes après les injections intraveineuses. Aussi chaque fois que l'on redoutera leur apparition chez un sujet, la méthode sous-cutanée sera d'un puissant secours.

Chez les cardiaques, Tissié a depuis longtemps recours

aux doses fractionnées administrées par cette voie et s'en trouve fort bien.

Sicard a traité, par ce même procédé, plus de 300 neuro-syphilitiques sans jamais constater aucun de ces accidents si fréquents avec la méthode intraveineuse que bien des syphiligraphes et des neurologues avaient dû renoncer à la médication arsenicale chez ces malades.

Dupérié (de Bordeaux) a pu administrer le novarsénobenzol en injections sous-cutanées en médecine infantile sans le moindre incident.

C'est encore la même voie que préconise Gastou en cas d'intolérance persistante, ainsi que Leredde d'ailleurs, bien que partisan convaincu de la méthode intraveineuse à fortes doses. « Si les crises se répètent « après les injections d'arsénobenzol il faudra se résigner, dit-il, à remplacer les injections intraveineuses « par des injections sous-cutanées ou intra-musculaires « (novarsénobenzol, sulfarsénol) ». Nous préférons pour notre part la voie sous-cutanée à la voie intramusculaire, celle-ci ayant à son passif quelques petites crises nitritoïdes facilement explicables par la riche vascularisation du tissu musculaire.

En résumé chez les nerveux, les cardiaques, les intolérants, les injections sous-cutanées de novarsénobenzol à doses faibles sont appelées en raison de leur innocuité à rendre les plus grands services.

Un autre fait digne de remarque est la *tolérance* toute particulière que montre l'organisme pour des doses globales élevées d'arsenic administré par cette voie. En employant des doses quotidiennes de 0 gr. 15 et en faisant des séries de 10 à 15 de ces injections, on n'observe aucun phénomène d'intolérance, alors que

cependant on réalise de la sorte une cure intensive. Dans des cas de syphilis nerveuse, notamment, Sicard a fait supporter à ses malades des taux globaux de novarsenic atteignant 7 à 9 grammes en 2 mois, doses qui nécessiteraient par voie intraveineuse des injections hebdomadaires de 0 gr. 95 à 1 gr. 15, lesquelles sont loin d'être tolérées par tous les sujets et de pouvoir être administrées d'emblée.

Examinons maintenant les *méfais* dont on a accusé la méthode sous-cutanée et voyons ce que ces reproches ont de justifié.

Tout d'abord on a prétendu que les injections sous-cutanées provoquaient des *réactions locales* douloureuses et inflammatoires particulièrement désagréables. A vrai dire, la tolérance du tissu cellulaire sous-cutané pour les novarsenicaux est très différente suivant les sujets : certains ne sont nullement incommodés, d'autres au contraire éprouvent des douleurs notables. Celles-ci d'ailleurs doivent être évitées par une technique précise, par l'emploi d'un véhicule approprié, par l'administration de doses fractionnées. La principale préoccupation du praticien devra être de s'éloigner le plus possible du derme, celui-ci étant particulièrement sensible aux arsénobenzols et responsable des réactions locales telles que nodules, érythèmes, douleurs. Ces phénomènes tant redoutés par certains sont d'ailleurs bien moins le fait du 914 que celui de l'ancien 606, produit délicat à manier et dont les solutions toujours caustiques causaient de véritables délabrements dans le tissu cellulaire sous-cutané. Les douleurs et les nodules observés dans l'hypoderme du pli du coude, à la suite d'injections intraveineuses défectueuses ne sauraient non plus à notre avis être

retenus contre la méthode que nous étudions, car personne n'ignore d'une part les doses relativement élevées de novarsenic contenu dans ces solutions faites uniquement avec de l'eau distillée, et d'autre part la délicatesse de la peau de cette région.

Des griefs d'ordre général ont été invoqués contre la méthode sous-cutanée. On a accusé celle-ci (et particulièrement les doses faibles de novarsenic administrées par cette voie) d'avoir une *action trop lente* sur les divers accidents syphilitiques, notamment de provoquer moins rapidement que les injections intraveineuses la disparition des manifestations objectives.

Ceci est en partie exact si l'on ne tient compte que de la rapidité de disparition des accidents. Mais si l'on envisage la persistance de l'action curative on constate, d'après Sicard, une négativité du Bordet-Wassermann beaucoup plus prolongée après emploi d'injections sous-cutanées répétées qu'après celui d'injections intraveineuses hebdomadaires.

Il n'est pas d'ailleurs sans intérêt de rappeler que les premiers résultats thérapeutiques obtenus au moment de l'apparition du Salvarsan (résultats qui ont provoqué un vif enthousiasme chez tels de ceux qui aujourd'hui proclament l'inefficacité des injections sous-cutanées de novarsénobenzol) l'ont été par Ehrlich avec des injections hypodermiques de 0 gr. 30 de 606. On a pu au cours des premières recherches expérimentales instituées sur l'arsénobenzol provoquer la disparition des tréponèmes avec des quantités extrêmement minimales de ce corps (0g,025 à 0g,05) (Ascali). Notons, pour être justes, que dans ce cas les parasites réapparaissent du 5^e au 6^e jour, ce qui justifie la répétition des doses faibles. Aussi bien les auteurs qui ont pratiqué cette méthode

en ont obtenu des résultats thérapeutiques incontestables que nous exposerons dans un chapitre spécial.

On a beaucoup invoqué pour démontrer l'inefficacité des doses faibles de novarsénobenzol le fait que celles-ci favoriseraient l'*arséno-résistance* du tréponème. Or l'existence de cette dernière est loin d'être prouvée.

Ce sont, en effet, des trypanozomes qu'Ehrlich et ses collaborateurs, au cours de leurs recherches expérimentales, sont parvenus à rendre réfractaires au traitement arsenical à la suite de sa prolongation systématique chez ces protozoaires. Si, d'autre part, Levaditi et Stanesco ont pu aboutir à un résultat analogue pour l'agent de la fièvre récurrente, ils ont complètement échoué pour la spirillose des poules. Aussi Ehrlich s'était contenté d'indiquer « qu'il était possible, qu'à la suite d'injections fréquentes de Salvarsan, on pût constituer des spirochètes doués d'arsénorésistance ».

Depuis lors, les auteurs qui se sont occupés de la question ont abouti à des résultats négatifs. Mlle Margoulies a montré que, chez les animaux, les spirochètes de la syphilis ne devenaient pas arsénorésistants. Plus récemment Rothermundt et Dâle, après des recherches expérimentales fort ingénieuses sur la spirochètose des poules, arrivent « à cette conclusion importante au point de vue pratique qu'il n'est pas à craindre qu'à la suite de cures arsenicales d'une durée assez longue il se produise une arsénorésistance chez les spirochètes de la syphilis. » Au surplus les observations cliniques versées aux débats engagés sur ce sujet (Ravaut, Milian) sont absolument contradictoires.

En conséquence il nous semble difficile de retenir

contre la méthode sous-cutanée un fait dont l'existence n'a jamais pu être prouvée expérimentalement.

Un dernier argument invoqué contre les injections sous-cutanées de novarsenic est que celles-ci prédisposeraient à certaines *réactions tardives* parmi lesquelles on cite des érythèmes, des ictères, de l'aréflexie achilléenne, une azotémie transitoire.

Nous ne croyons pas que dans ces incidents la voie d'introduction puisse être incriminée (n'a-t-on pas observé des accidents semblables avec la méthode intraveineuse ?) mais bien plutôt l'imprégnation de l'organisme à la suite de traitements trop longtemps prolongés. La pathogénie des accidents consécutifs à la médication arsenicale n'est pas univoque, nous l'avons déjà dit, et la méthode sous-cutanée ne peut avoir la prétention de les éviter tous. Ceux qu'elle empêche à coup sûr ce sont ceux relevant directement de l'introduction brutale du médicament dans le milieu humoral sanguin. Quant aux autres, c'est à une bonne direction du traitement, à une surveillance attentive du malade et de ses réactions que nous devons demander de nous en prémunir ; nous pénétrant bien de cette idée que toute thérapeutique active et efficace, quelle qu'elle soit, restera toujours tributaire de certains incidents.

V

Plusieurs procédés ont été préconisés pour pratiquer les injections sous-cutanées de novarsénobenzol. Ils diffèrent les uns des autres par le lieu d'élection de la piqûre, la nature du dissolvant utilisé et les doses de médicaments administrées.

Poulard qui, depuis 1917, traite systématiquement les syphilis oculaires par la voie sous-cutanée, dissout extemporanément 0 gr. 15 de 914, dans 1 cc. de solution de novocaïne à 1 % et l'injecte dans la fesse à l'aide d'une aiguille courte introduite perpendiculairement à la peau. Ces injections sont répétées tous les jours ou tous les 2 jours suivant la rapidité avec laquelle on veut agir.

Dupérié (de Bordeaux) a récemment utilisé une technique analogue pour injecter des doses quotidiennes de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de novarsénobenzol en médecine infantile.

Léonard (de Londres) pratique les injections de novarsenic dans le tissu cellulaire au devant du grand fessier (parfois aussi dans l'épaisseur de ce muscle). Celles-ci sont précédées d'une piqûre de morphine. Le médicament est dissous dans une très petite quantité (10 à 15 gouttes) d'eau distillée et agité avec une solution analgésiante de composition inconnue.

Sicard emploie 0 gr. 15 de novarsenic en dissolution simplement dans du sérum artificiel. L'injection est poussée dans le tissu cellulaire au-dessus même de l'aponévrose musculaire, soit dans la région fessière ou lombaire, soit à la face externe de la cuisse.

Minet, après avoir expérimenté successivement la plupart des véhicules connus, a fixé son choix sur un excipient glucosé phéniqué de sa composition lequel lui donne, déclare-t-il, entière satisfaction. L'injection se fait de préférence au contact de l'aponévrose du *fascia lata* dans la région de la fossette rétro-trochantérienne. Les doses administrées varient de 5 à 30 (et même 45) centigrammes de novarsénobenzol dissous dans 1/2 à 1 cc. 1/2 de dissolvant. On pratique des séries

de 15 injections interrompues par des repos d'une quinzaine de jours.

En Allemagne Eicke et Wechselmann (à la technique desquels s'est rallié Trosarello en Italie), injectent sous la peau de la région trochantérienne immédiatement sur le *fascia lata* le 914 dissous dans 1/2 cc. d'eau distillée.

Enfin les essais personnels qu'il nous a été donné de pratiquer dans le Service et sous la direction de notre maître M. le Docteur Thirolloix ont été exécutés à l'aide d'une solution que celui-ci nous avait conseillée et qui renferme : 4 gr. 7 % de glucose, et 1 % d'acide phénique. Dans 1 à 2 cc. de ce dissolvant on dissout 08.15 de novarsénobenzol et le tout est injecté profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané à la face externe de la cuisse.

A la suite des auteurs précédents et conformément à notre modeste expérience personnelle, qu'il nous soit permis d'insister sur les points suivants de la technique des injections sous-cutanées de novarsénobenzol :

1° *Lieu d'élection.* — C'est la face externe de la cuisse, la fossette rétro-trochantérienne sur l'étendue occupée par le *fascia lata*. On devra s'assurer avec soin qu'on est bien dans la couche cellulaire sous-cutanée par la mobilité de l'aiguille dans tous les sens. Plus profondément on risquerait de reproduire les accidents que donnèrent autrefois les injections intramusculaires ; plus superficiellement quelques gouttes de la solution pourraient passer dans le derme et y provoquer des nodules indurés et des escharres. Donc s'éloigner le plus possible du derme, telle doit être la ligne de conduite.

2° *Dose du médicament.* — Quoi qu'en pensent certains auteurs, il nous a été difficile de dépasser 0 gr. 15 de

novarsénobenzol par injection sans éveiller des douleurs et un léger érythème localisé. Nous croyons devoir nous en tenir à cette dose quotidienne, qui administrée pendant 10 à 15 jours consécutifs réalise une cure arsenicale vraiment intensive.

3° *Dissolvant.* — Nous avons utilisé avec succès la solution glucosée phéniquée composée sur les conseils de notre maître M. le Docteur Thiroloix. Si par hasard chez des sujets particulièrement sensibles on redoutait l'apparition de quelques douleurs on pourrait ajouter à cet excipient 1 cgr. de stovaïne. En tout cas il est indispensable de n'injecter qu'un volume aussi réduit que possible de liquide : 1 à 2 cc. au maximum.

4° *Conduite générale du traitement.* — On pratique ordinairement les injections par séries de 10 à 15 interrompues par des repos d'une dizaine de jours. On parviendra de la sorte à atteindre des doses globales annuelles de 20 à 30 gr. de novarsénobenzol, doses qui ne semblent pas devoir être souvent dépassées. Certains praticiens pourront administrer pendant les périodes de repos ou en même temps que le traitement arsenical de l'Iodure ou des mercuriaux suivant leurs préférences personnelles. Il reste bien entendu que le malade sera soumis à une surveillance médicale constante grâce à laquelle pourront être dépités dès leur apparition les incidents inhérents à toute cure arsenicale.

VI

Les résultats thérapeutiques obtenus par les injections sous-cutanées de novarsenic à doses faibles et répétées

sont très intéressants surtout dans les cas de syphilis viscérales. Nous allons passer en revue un certain nombre de faits cliniques que nous avons pu réunir à ce sujet (1).

Syphilis Secondaire papulo-érosive maligne. Chancre du sillon balano-préputial, non encore cicatrisé. Nombreuses syphilides papulo-érosives disséminées sur tout le corps. Volumineuses plaques muqueuses de la cavité bucco-pharyngée. Injection sous-cutanée de 5 gr. 60 de novarsénobenzol en 2 séries de 15 piqûres interrompues par un repos de 15 jours. Cicatrisation complète des lésions.

Syphilides pigmentaires du cou. Plaques muqueuses des grandes lèvres et de la base de la langue. Polyadénite carotidienne et rétro-auriculaire. Cicatrisation des lésions en 18 jours par injection sous-cutanée de 2 gr. 60 de novarsénobenzol.

Plaques muqueuses multiples de la luette, des amygdales, de la voûte palatine et des commissures labiales persistant depuis 6 semaines. Syphilides pigmentaires du cou. Administration de 4 gr. 25 de novarsénobenzol en 2 séries de 12 injections sous-cutanées chacune. Dès la 8^e piqûre disparition de tous les accidents.

Gommes de l'angle du maxillaire inférieur et de la poignée du sternum persistant depuis plus d'un an. Après 8 injections de 0 gr. 15 de novarsénic chacune, les tumeurs ont diminué de moitié et la gomme présternale a presque complètement disparu.

Gomme volumineuse du tibia provoquant de la claudication. On pratique 15 injections sous-cutanées de

(1) La plupart de ceux-ci sont extraits de la Thèse de Longueval (Lille, 1920) sur le traitement des syphilis viscérales par la Méthode de Minet.

novarsénobenzol de 0 gr. 15 chacune. Dès la 5^e la malade trouve une grande amélioration, la gomme diminue de volume. Au bout de 15 jours la guérison paraît complète.

Ulcération syphilitique de la cloison du nez au 1/3 moyen provoquant des épistaxis rebelles suivies d'anémie profonde. Récidive après premier traitement intra-veineux. En 15 jours, injection de 2 gr. 25 de novarsénobenzol sous-cutané. Arrêt des épistaxis dès le 4^e jour. Cicatrisation complète de la lésion.

Aortite syphilitique confirmée par examen radioscopique. Double souffle aortique. Crises d'angoisse. 2 gr. 50 de novarsénic sous-cutané répartis en 2 séries de 10 injections amènent une régression marquée des phénomènes pathologiques et une diminution sensible de l'ombre aortique à la radioscopie.

Aortite syphilitique avec dyspnée d'effort et arythmie. Souffle systolique. 2^e Bruit clangoreux. Aorte très dilatée à l'écran. 15 injections sous-cutanées de novarsénobenzol (au total 2 gr. 55) font disparaître tous les troubles fonctionnels. Les signes stéthoscopiques persistent.

Tabes incipiens. Céphalée nocturne depuis 6 ans. Troubles urinaires ; douleurs fulgurantes. Romberg, Argyll. Aréflexie rotulienne. Administration le premier mois de 1 gr. 75 de novarsénic sous-cutané. Amélioration notable. 20 jours après, nouvelle série de 10 injections à la suite desquelles les douleurs et les troubles de la marche ont disparu.

Tabes confirmé avec grosse ataxie. 2 gr. 40 de novarsénobenzol en 15 injections amènent la disparition complète des douleurs fulgurantes et une amélioration de la

marche persistant encore 2 mois après la cessation du traitement.

M. Sicard note d'autre part l'influence favorable du traitement arsenical sous-cutané prolongé sur l'*élément contractural* des paraplégies et hémiplegies d'origine spécifique. Ce même auteur a pu, chez des *paralytiques généraux* confirmés, obtenir par la même méthode des améliorations très nettes, parfois remarquables persistant depuis 3 ans et permettant à ces malades de reprendre leur place familiale sinon professionnelle.

Une dernière question reste à envisager : l'influence des injections sous-cutanées de novarsenic sur la *réaction de Bordet-Wassermann*. Alors que certains auteurs prétendent n'avoir jamais pu par la méthode ci-dessus obtenir la négativité de cette réaction, M. Sicard prétend au contraire que cette dernière obéit beaucoup mieux et reste négative plus longtemps qu'après l'emploi de doses intraveineuses hebdomadaires. En outre Léonard expérimentant avec le 914 à doses presque identiques sur 468 syphilitiques à la période primaire et secondaire a obtenu 95 % de séro réactions négatives avec des injections tantôt intra-musculaires, tantôt sous-cutanées et 88,5 % seulement avec les injections intra-veineuses.

CONCLUSIONS

I° Les injections sous-cutanées utilisées dès l'avènement de l'arsénothérapie de la syphilis ont rapidement fait place aux injections intra-veineuses. L'indolence de ces dernières, la rapidité et l'énergie de leur action thérapeutique en font encore aujourd'hui la méthode de beaucoup la plus utilisée.

II° Toutefois, les accidents consécutifs à ces injections ont montré le danger de l'introduction des arsénobenzols dans le sang, danger facilement explicable par les perturbations humorales qu'ils y provoquent et qu'ont bien mises en évidence les recherches expérimentales récentes.

III° Aussi pour éviter ces accidents le plus souvent impossibles à prévoir, certains auteurs pratiquent des injections sous-cutanées de novarsénobenzol. Bien qu'on ait accusé celles-ci de provoquer des réactions douloureuses et inflammatoires (indéniables avec l'ancien salvarsan), l'introduction par cette voie de novarsenic à doses faibles, dans un solvant approprié, avec une technique précise, est généralement bien tolérée. L'activité thérapeutique de cette méthode, pour être naturellement plus lente que celle de la méthode intraveineuse, n'en est pas moins certaine, peut-être plus durable, en tout cas démontrée par les résultats cliniques obtenus. Aussi les injections sous-cutanées

doivent reprendre, à côté des injections intraveineuses, la place à laquelle leur donnent droit leur facilité d'exécution, leur innocuité, leur efficacité.

IV^e Ces deux méthodes d'ailleurs, loin d'être superposables, reconnaissent des indications bien différentes les unes des autres :

A la méthode intraveineuse seront réservés les cas de syphilis maligne et de syphilis aiguë en pleine évolution, où il faut agir vite et frapper fort, chez des sujets robustes pour lesquels les risques encourus sont compensés par l'importance du but à atteindre.

Par la méthode sous-cutanée seront traités les malades exposés à réagir ou ayant déjà réagi à la médication arsenicale, les individus chez lesquels des difficultés d'ordre technique s'opposent à la pratique des injections intraveineuses. Enfin la voie sous-cutanée sera encore utilisée avantageusement dans les traitements de longue haleine destinés à atteindre les syphilis viscérales et en particulier la syphilis nerveuse.

Le Président de la Thèse :

F. BEZANÇON.

Vu, le Doyen :

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.



NEMOURS
Imprimerie Nemourienne
Henri BOULOY



